

METASTATİK PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ | THERAPY IN METASTATIC PROSTATE CANCER

Metastatik Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi
Hormonal Therapy in Metastatic Prostate Cancer

Yakup Kordan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa

Özet | Abstract

Prostat spesifik antijenin yaygın kullanımı daha çok hastanın lokalize hastalıkla tanı almasına neden olmuştur. Ancak, halen bazı hastalarda tanı anında metastatik hastalık saptanmakta veya başlangıçtaki tedavilere rağmen takipte metastatik hastalık gelişmektedir. Prostat kanserinin androjen duyarlı olması sebebiyle androjenik hormonların cerrahi veya medikal yollarla uzaklaştırılması metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Ne yazık ki, bu tedavilerin hiçbiri masum olmayıp hepsinin bazı yan etkileri mevcuttur. Tedaviye yanıtın izlenmesi ve bu yan etkilerin saptanması için düzenli takiplerin yapılması gerekmektedir. Başlangıçta neredeyse tüm prostat kanserleri hormonal tedaviye yanıt verirken çoğunda zamanla tedaviye direnç gelişmektedir. Androjen duyarlı halden androjen duyarsız hale geçme klonal seçilim, androjen reseptör adaptasyonu, sinyal iletiminde alternatif yolların aktivasyonu gibi farklı mekanizmalarla açıklanabilir. Bu yolların daha iyi anlaşılması daha etkili ve yan etkileri daha az yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardım edebilir.

Anahtar kelimeler: Hormonal tedavi, metastatik, prostat kanseri

The extensive use of prostate specific antigen has led to a shift of patients towards localized disease at the time of diagnosis. However, some patients have metastatic disease either at initial presentation or develop metastatic disease during the follow-up despite the initial treatment. Since the growth of prostate cancer is androgen sensitive, surgical or medical removal of androgenic hormones are used for the treatment of metastatic prostate cancer. Unfortunately, none of these treatment modalities are innocent and they all possess some side effects. To monitor the response to the therapy and to detect these side effects regular follow-up is needed. Almost all prostate cancers initially respond to hormonal therapy, but the majority gradually develops resistance. The mechanism of the change from androgen dependence to androgen independence can be explained by clonal selection, androgen receptor adaptation, an alternative pathway of signal transduction and other mechanisms. The better understanding of these pathways may provide new effective treatment strategies with fewer side effects.

Key words: Hormonal therapy, metastatic, prostate cancer

Huggins ve Hodges'in 1941 yılında prostat kanseri tedavisinde androjen yoksunluğunun etkinliğini ortaya koymaları sonrasında hormonal terapi, ileri evre prostat kanseri tedavisinde başlıca tedavi seçeneği olmuştur.(1, 2) Orşiektomi ve östrojen uygulaması ile başlangıçta hastaların çoğunda cevap görülmesine rağmen zamanla büyük bir kısım hastada progresyon olması adrenal kökenli androjenlerin progresyonda etkin rol oynayabileceğini akla getirmiştir.(3) Prostat kanserinin tedavisinde Dietilstilbesterol (DES), 5- α redüktaz inhibitörleri, Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonistleri, LHRH antagonistleri ve anti-androjen ilaçlar tek tek veya kombinasyonlar halinde denenmiştir. Son zamanlarda hormonal tedavilerin daha genç hastalarda, metastatik hastalığın olmadığı erken evrelerde veya definitif tedaviler sonrası nükslerde de kullanılmasına yönelik eğilimler ortaya çıkmaya başlamıştır.(4)

Prostatın Hormonal Kontrolü

Androjenler normal maskülinizasyon, eksternal genitalerin gelişimi, kemik ve kardiyovasküler sağlık, eritrosit sayısının korunması, spermatogenez, cinsel istek, prostat bezinde fizyolojik büyüme ve fonksiyon için gereklidir.(5) Testosteronun kendisi tümör oluşumuna neden olmamakla birlikte tümör hücrelerinin devamı için gereklidir.(6) Dolaşımdaki androjenlerin %90-95'inin kaynağı testislerdir. Geri kalan %5-10 [androstenedione, dihidroepiandrosterone (DHEA) ve dihidroepiandrosterone sülfat (DHEAS)] ise adrenal bezler tarafından üretilmektedir.

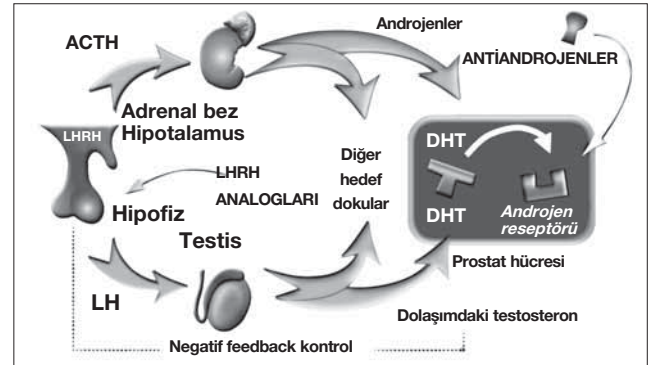
Testosteron sekresyonu hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinden kontrol edilmektedir (Şekil 1). LHRH deka-peptit yapısındadır ve hipotalamustan pulsatil şekilde salgılanır. Plasma yarı ömrü 2-5 dakika olup serum proteazlarınınca hızlı şekilde parçalanır. LHRH anterior hipofizden luteini-

sing hormone (LH) ve follicle-stimulating hormone (FSH) salınımına neden olur. LH testiste leydig hücrelerini uyarak testosteron salınımına neden olur. Prostat hücreleri içinde testosteron hormonu 5- α redüktaz enzimi tarafından 5- α dihidrotetosterone (DHT) hormonuna çevrilir. Kan dolaşımında en fazla bulunan hormon tetosteron iken prostat hücrelerinde DHT konsantrasyonu testosteronun yaklaşık 6 katıdır. DHT, testosterondan on kat daha potenttir.(7-9) Kan dolaşımındaki testosteron periferde aromatize edilerek östrojenlere çevrilir ve dolaşımdaki diğer androjenlerle birlikte hipotalamik LHRH salınımı üzerinde negatif feedback etkisiyle LH salınımını baskılar.

Hem testosteron hem de DHT steroid/nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan androjen reseptörü (AR) aracılığıyla etki gösterirler. AR X kromozomu üzerinde (Xq11-q13) yerleşmiş olan AR geni tarafından kodlanır.(10) AR yapısı diğer steroid reseptörlerine benzerdir. AR'ü ortada yerleşmiş bir DNA bağlayıcı bölge, testosteron ve DHT gibi ligandları bağlayan ligand bağlayıcı bir -COOH terminal bölgesi ve transkripsiyonu düzenleyici bölge olarak görev yapan değişken sayıda polyglutamine ve polyglisin tekrarları gösteren N-terminal bölgesi içermektedir.(11) Tüm insan dokuları belli oranlarda AR içermekte olup erkek cinsel organları için özgün değildir. Prostat bezinde AR'leri öncelikli olarak stromal ve sekretuar epitelyumun çekirdeklerinde bulunurlar.(12, 13) Bazal hücre tabakasının hücre bölünmesinin olmadığı kısmında ise AR ekspresyonu mevcut değildir.(12) En iyi bilinen androjenle düzenlenen gen PSA'yı kodlayan genidir. Transkripsiyonun başlatılabilmesi için farklı co-activator proteinlere ihtiyaç duyulurken co-repressor adı verilen proteinler ise transkripsiyonu inhibe ederler. Androjenlerin varlığı prostatta epitelyal ve stromal hücrelerde proliferasyon ve diferansiyasyona yol açarken, androjen yokluğu apoptozise yol açmaktadır. Benign prostat dokusunda epitelyal hücreler büyüme ve gelişme için indirekt olarak stromal elemanlara bağımlıdır. Androjenlerin prostatik stromal hücrelerdeki AR'ne bağlanması ile andromedinler adı verilen çözünebilir peptidler salınır. Andromedinler bazal membrandan difüzyon yoluyla geçerek prostatik epitelyumun sekretuar kısmına ulaşır ve epitelyum hücrelerinde farklı etkilere yol açarlar (parakrin yol).(13-15) Yapılan çalışmalar prostat kanseri hücrelerinin androjenlere ve androjenlerle uyarılan parakrin yola ihtiyaç duymadan otokrin yolla peptid büyüme faktörleri sentez ve sekresyonuna yol açarak androjenlerden bağımsız olarak büyüme ve sağkalım yeteneğine sahip olduklarını göstermektedir (otokrin yol).(16)

Bilateral Orşiektomi (Kastrasyon)

Bilateral orşiektomi halen diğer Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT) yöntemleri içinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Bilateral orşiektomi total veya tunika albuginea ve epididimlerin korunduğu subkapsüler orşiektomi şeklinde yapılabilir. Orşiektomi sonrası kastrasyon seviyelerine genellikle 12 saatten daha az sürelerde ulaşılır.



Şekil 1. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Aksı.

Orşiektomi operasyonunun kolay oluşu ve maliyetinin düşük olması avantajlarıdır. Bazı hastalarda orşiektominin erkekliğe zarar verdiği hissi gibi psikolojik etkilere yol açması, libido kaybı, ateş basması, erektil disfonksiyon (ED), halsizlik, kas kitlesinde azalma, osteoporoz, anemi gibi yan etkilere sahip oluşu, işlemin geri dönüşümsüz oluşu ve intermitant tedaviye izin vermemesi ise dezavantajları arasındadır.

Östrojenler

Östrojenler hipotalamusa negatif feed-back etki ile LHRH salınımının down-regülasyonu, androjen inaktivasyonu, leydig hücre fonksiyonlarının doğrudan baskılanması ve prostat epiteline doğrudan sitotoksikite gibi çeşitli mekanizmalarla medikal kastrasyon yaparlar.(17) Östrojenlerle kastrasyon seviyesinde testosteron düzeyleri elde etmek için gerekli süre 3-9 hafta olup oluşan etki doz bağımlıdır.(18)

DES, oral alımı takiben, metabolizasyonu sırasında karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Ortaya çıkan metabolitlerin karaciğer (KC)'de pıhtılaşma faktörlerinin oluşumunu arttırmasına bağlı ciddi derin ven trombozu gibi tromboembolik ve kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkmaktadır. (19) 1 mg DES uygulaması ile ortaya çıkan komplikasyonlar 3 ve 5 mg DES dozlarına kıyasla daha düşük oranda olmakla birlikte orşiektomiye kıyasla daha yüksek oranlardadır. LHRH agonistleri ve antiandrojenlerin kullanılmaya başlanması ve bahsedilen yan etkiler nedeniyle DES kullanımı gözden düşmüştür. Ancak, LHRH agonistlerinin istenmeyen yan etkilere sahip olması, kullanımlarının ciddi bir mali yük oluşturması, östrojen kullanımında kemik dansite kaybı ve kognitif fonksiyonlarda azalma gözlenmemesi, yapılan faz II çalışmalarda hormon refrakter prostat kanserinde DES ve DES-difosfat ile %86'lara varan PSA yanıtlarının alınması ve prostat kanseri gelişiminde rol oynayan yeni östrojen reseptör- β (ER- β)'nin keşfi günümüzde, östrojenlerin kullanımı tekrar gündeme gelmiştir.(17, 20)

LHRH Agonistleri

Uzun etkili LHRH agonistleri olan buserelin, goserelin, luporelin ve triptorelin LHRH'nın sentetik analoglarıdır. Genellikle 1-, 2-, 3- veya 6-aylık depo enjeksiyonlar şeklinde kullanılırlar. Başlangıçta hipofizde LHRH reseptörlerini uyarak LH, FSH ve takiben de testosteron seviyelerinde

geçici artışlara neden olurlar. LHRH agonistleri ile tedavinin başlangıcında görülen bu testosteron artışı ilk 2-3 gün içinde başlar ve yaklaşık 7 gün sürer. Bu dönemdeki testosteron artışı "alevlenme (flare) fenomeni" adı verilen ve hastalarda artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkım obstrüksiyonu, obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği, spinal kord kompresyonu ve artmış hiperkoagülasyona bağlı ölümcül kardiyovasküler komplikasyonlar gibi şikâyetlerde artışa neden olur. Pulsatil olmayan sürekli uyarı ve dolaşımdaki artan testosteronun negatif feedback etkisi ile ön hipofizdeki LHRH reseptör sayısı ve duyarlılığı azalarak (down regülasyon) testosteron seviyeleri 2-4 hafta içinde kastre düzeylere düşer (Şekil 1).(21, 22) Bununla birlikte, LHRH agonistleri ile tedavi edilen hastalarda kastre testosteron seviyesi 20 ng/dl olarak kabul edildiğinde %15 hastada bu değerlere ulaşmak mümkün olmamaktadır.(23) Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde LHRH agonistlerinin orşiektomi ve DES'e benzer etkinliğe sahip olduğunun gösterilmesi kastre testosteron seviyesi tanımının 50 ng/dl'den 20 ng/dl'ye çekilmesinin etkinliğini tartışılır hale getirmiştir.(24) Aynı çalışmada LHRH agonistlerinin tümünün eşit etkinliğe sahip olduğu da bildirilmiştir. Klinik alevlenme biyokimyasal alevlenme (PSA artışı) ve asemptomatik radyografik progresyondan ayrılmalıdır. Klinik alevlenme için risk altında olanlar kemik tutulumu, semptomatik ve yüksek hacimli hastalığı bulunan hastalardır.(25) LHRH agonistleri ile tedaviye aynı anda antiandrojenlerin eklenmesi alevlenme fenomeni sıklığını azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Antiandrojenlere LHRH enjeksiyonunun yapıldığı aynı gün başlanmalı ve 2 hafta boyunca devam edilmelidir.(26, 27) Bu şekilde hastaların %1'den azında alevlenme fenomeni görülmektedir. Spinal kord kompresyonu riski altında olanlarda testosteron seviyelerini hemen düşürecek orşiektomi veya LHRH antagonistleri gibi tedavi seçeneklerinden biri kullanılmalıdır.

LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistlerinde doğal LHRH'dan farklı olarak dekapeptit yapısına 5 veya daha fazla aminoasit eklenmiştir. Dekapeptit yapısına farklı noktalardan eklenen aminoasitler reseptör bağlanması, serum proteazlarınca parçalanma ve gonadotropin salgılanmasını değiştirmektedir.(28) LHRH agonistlerinin aksine LHRH antagonistleri hipofizde doğrudan LHRH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanır ve ilk uygulanmalarını takip eden 8-24 saat içinde LH konsantrasyonlarını %51-84, FSH'yı %17-42 ve PSA'yı 2. haftada %43 oranında düşürürler. LHRH analogları ile tedavide ise testosteron 9-11. günlerde %39-73 azalmakta ve 2. haftada PSA seviyelerinde %5 düşme görülmektedir.(29) LHRH antagonistleri ile LH, FSH ve testosteron düzeylerinde gözlenen hızlı düşmenin yanı sıra ayrıca "alevlenme fenomeni" de ortaya çıkmamaktadır. Tedavinin kesilmesini takiben hızla hipofiz-gonad fonksiyonun geri dönmesi de avantajları arasındadır. LHRH antagonistleri ile az da olsa histaminbağımlı ciddi ve hayatı tehdit edici alerjik yan etkilerin ortaya çıkabilmektedir.

LHRH antagonistleri içinde Abarelix ve Degarelix diğer hormon tedavilerini alamayan ve cerrahi kastrasyonu reddeden metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Diğer bir LHRH antagonisti olan Cetrorelix'le de spinal kord metastazı olan prostat kanserli hastaların nörolojik semptomlarında azalma ve mesane fonksiyonlarında düzelme rapor edilmiştir.(30)

Antiandrojenler

Oral olarak kullanılırlar. Kimyasal yapılarına göre steroid [siproteron asetat (CPA), megestrol asetat (MA) ve medroksi progesteron asetat (MPA)] ve non-steroidal (flutamid, nilutamid ve bikalutamid) olarak iki guruba ayrılırlar. Her iki guruptaki ilaçlar androjen reseptörleri için testosteron ve DHT' la yarışarak kompetitif olarak androjen reseptörlerini bloke ederler. Sonuçta apoptozisi uyarır ve Pca büyümesini önlerler.(31) Non-steroidal antiandrojenler sadece kompetitif inhibisyon yaparak etki gösterirken steroid antiandrojenler ayrıca hipofiz bezinde de inhibisyon yapar ve progestasyonel etki de gösterirler. Non-steroidal antiandrojenler plazma testosteron seviyelerini düşürmezler aksine progresif olarak LHRH salınışında artışa ve sonuçta artmış FSH, LH ve normal veya artmış testosteron seviyelerine neden olurlar. Non-steroidal antiandrojenlerin aksine steroid antiandrojenler progestasyonel etkileri nedeniyle hipofizden FSH, LH salınışını ve adrenal bez aktivitesini baskılayarak sonuçta testosteron seviyelerini düşürürler.(32) Yüksek dozlarda megestrol asetatın sitotoksik etkisi de mevcuttur.

Steroid Antiandrojenler

Medroksiprogesteron'un sentetik türevleridirler. Testosteron seviyelerini düşürdükleri için başlıca yan etkileri libido kaybı ve erektil disfonksiyondur. Jinekomastiye nadiren neden olurlar. Farmakolojik olmayan yan etkileri kardiyovasküler toksisite ve hepatotoksisitedir.

Non-Steroid Antiandrojenler

Testosteron salgılanmasını baskılamadıkları için libido, erektil fonksiyon, fizik performans, kemik mineral dansitesi korunur ve hayat kalitesi üzerine olumlu etki gösterdikleri ileri sürülmektedir.(33) Her üç ilacın da jinekomasti, meme ağrısı ve sıcak basması gibi farmakolojik yan etkileri benzerdir. Farmakolojik olmayan yan etkileri açısından bikalutamid, flutamid ve nilutamide kıyasla daha güvenli olup tolerabilitesi daha yüksektir.(34) Her üç ilaç karaciğer toksisitesine yol açmakta olup tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin düzenli kontrolü gerekmektedir. Non-steroidal antiandrojenler plazma proteinlerine bağlandıkları için plazma proteinlerine bağlanan warfarin, fenitoin ve teofilin gibi ilaçları kullananlarda yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.(35)

Diğer Hormonal Tedaviler

Metastatik Pca tedavisinde kolesterolden androjenlerin sentezi yolunda (steroidogenez) farklı basamakları engelleyerek

etkili olan Ketokonazol ve Liarozol (Sitokrom P450 enzimini inhibe ederek), Aminoglutetimid (20-24 desmolaz enzimini inhibe ederek) ve Spironolakton (17- α hidroksilaz ve 17-20 desmolaz enzimlerini inhibe ederek) da kullanılmaktadır (Şekil 2).

Hormonal Tedavi Sırasında Gelişen Yan Etkiler ve Tedavileri

Cinsel Fonksiyon

Hormonal tedavi sırasında libido kaybı ve erektil disfonksiyon gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Seçilmiş hastalarda bicalutamid gibi non-steroidal bir antiandrojenle serum testosteron seviyelerini normal düzeylerde tutmak ve dolayısıyla normal bir cinsel hayat sürdürebilmek mümkün olabilmektedir Hormonal tedavinin kesilmesini takiben libido ve ereksiyonun düzelmesi 1 yıla kadar uzayabilmektedir.(36)

Sıcak Basmaları

Kadınlardaki menopoz yakınmalarına benzeyen sıcak basmaları hormonal tedavi sırasında ortaya çıkan en sık yan etkidir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kronik testosteron düşüklüğüne bağlı olarak hipotalamustan spontan katekolamin salınımına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.(37) Sıcak basmaları hormonal tedavinin başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır.(38) Sıcak basmalarının tedavisinde hormonal tedaviler ve antidepressanlar kullanılmaktadır.

Hormonal tedaviler: DES, MA, MPA ve CPA hastaların %80'ine varan kısmında sıcak basmalarını ortadan kaldırmaktadır.(39)

Antidepressanlar: Sertraline (serotonin geri alım inhibitörü) ve venlafaksin (özgün olmayan noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü) bu amaçla kullanılmaktadır. Venlafaksin'in etkinliği MPA ve CPA göre daha düşüktür.(40)

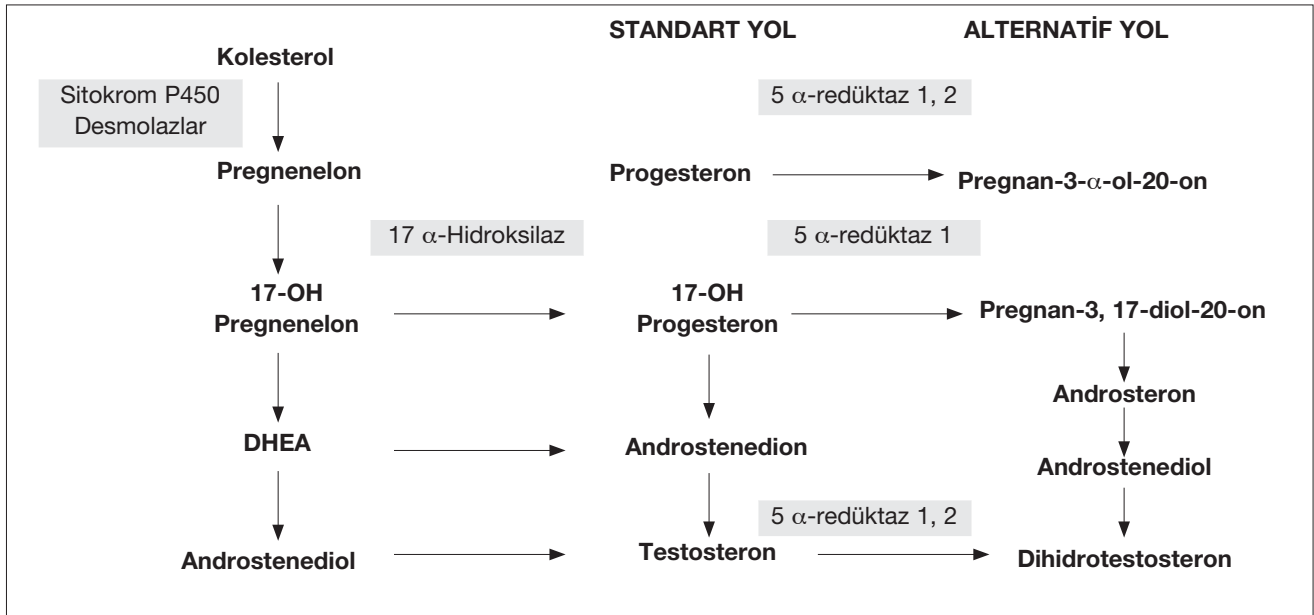
En etkili tedavi yöntemi düşük doz östrojen ve transdermal östrojenler olup hastaların %90'ına varan kısmında tam veya kısmi cevap sağlamaktadır. Jinekomasti ve tromboembolik yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır.

Metastatik Olmayan Kemik Kırıkları

Hormonal tedavi kullanım süresine bağlı olarak kemiklerde hem kemik yıkımı hem de yapımı artmakta, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ise azalmaktadır. Bu da uzun süreli hormonal tedavi alanlarda kemik kırığı gelişiminde %45 göreceli risk artışına yol açmaktadır.(41) Egzersiz ve kalsiyum desteği bu komplikasyonların gelişimine karşı koruyucu etki göstermektedir. Hormonal tedavi alanlarda pamidronat, alendronat veya zoledronik asit gibi bifosfonatların kullanımı ile KMY'nun azalmadığı, aksine 1. yılın sonunda KMY'nda %7'ye varan artışın ortaya çıktığı gösterilmiştir.(42) Zoledronik asit tedavisine kemik metastazları gelişmeden başlanması iskelet sistemine ait komplikasyonların gelişimini 15 ay geciktirmekte ve kemik metastazları geliştikten sonra tedaviye devam edilmesi de gelecekte komplikasyonları %40 oranında azaltmaktadır. (43, 44)

Anemi

Androjenler hematopoietik kök hücreler üzerinde doğrudan uyarıcı etkiye sahiptirler. Hormonal tedavi sırasında hastalarda normokrom normositer anemi ortaya çıkmakta ve bu insan eritropoietin tedavisine yanıt vermektedir.(45)



Şekil 2. Androjen sentezinde steroidogenez yolu.

Obezite ve Sarkopeni

Hormonal tedavi ile vücut yağında %10 artış ve kuru vücut kitlesinde %3 azalma ortaya çıkmaktadır.(46) Sarkopeninin de bu duruma eşlik etmesi kemik kırıkları gelişimi riskini arttırmaktadır. Hormonal tedavi ayrıca insuline duyarlılığı azaltmakta, açlık insülin düzeylerini arttırmakta ve insülin rezistansına yol açmaktadır.(47)

Metabolik Sendrom

İnsülin rezistansı metabolik sendrom, diabetes mellitus, miyokardiyal enfarktüs ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine neden olmaktadır. Metabolik sendrom tanımında; bel çevresi>102 cm, açlık kan şekeri>110 mg/dl, serum trigliserid seviyesi>150 mg/dl, kan basıncı>130/80 mmHg ve HDL kolesterol <40 mg/dl kriterleri kullanılmaktadır. Uzun süreli hormonal tedavi alan hastaların %50'sinden çoğunda metabolik sendrom gelişmektedir.(48)

Bahsedilen sebepler ve hastaların yaşam kalitesini korumak amacıyla hormonal tedavi öncesi hastalara egzersiz yapma, kilo verme ve yeme alışkanlıklarını değiştirme gibi yaşam stili değişiklikleri önerilmelidir.

Sonuç

Hormonal tedavi metastatik Pca tedavisinde en sık kullanılan ve halen güncelliğini koruyan tedavi şeklidir. Uzun süreli hormonal tedavide karşılaşılan yan etkiler hayat kalitesini azaltmakta ve ciddi maliyetlere neden olmaktadır. Hormonal tedavi alan hastaların bu yan etkiler ve tedaviye yanıtını değerlendirmek amacıyla düzenli takiplerin yapılması gereklidir.

Kaynaklar

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;167:948-51.
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
- Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Ann Surg* 1945;122:1031-41.
- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61:3-7.
- Morley JE. Testosterone replacement and the physiologic aspects of aging in men. *Mayo Clin Proc* 2000;75:83-7.
- Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975;2:125-40.
- Bruchofsky N, Wilson JD. The conversion of testosterone to 5-alpha-androstan-17-beta-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 1968;243:2012-21
- Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Hess DL, True LD, Amory JK, et al. Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3850-56
- Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5-alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994;152:433-7.
- McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor co-regulators: cellular and molecular biology. *Endocr. Rev.* 1999;20:321-44.
- Gobinet J, Poujol N, Sultan Ch. Molecular action of androgens. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002;198:15-24.
- Quarby VE, Beckman WC Jr, Cooke DB, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, et al. Expression and localization of androgen receptor in the R-3327 Dunning rat prostatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1990;50:735-9.
- Litvinov IV, De Marzo AM, Isaacs JT. Is the Achilles' heel for prostate cancer therapy a gain of function in androgen receptor signaling? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2972-82.
- Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987;8:338-62.
- Cunha GR. Growth factors as mediators of androgen action during male urogenital development. *Prostate Suppl* 1996;6:22-5.
- Gao J, Arnold JT, Isaacs JT. Conversion from a paracrine to an autocrine mechanism of androgen-stimulated growth during malignant transformation of prostate epithelial cells. *Cancer Res* 2001;61:5038-44.
- Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:81-9.
- Cox LE, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol.* 1995;154:1991-8.
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological research Group studies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1988;7:165-70.
- Scher DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-8.
- Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999;20:1247-62.
- Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:709-20.
- Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164:726-9.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58:5-9.
- Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: Final report of a double-blind randomized multicenter trial. *Urology* 1997;50:330-6.
- Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL, et al. Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial

- of Bicalutamide versus Flutamide, each in combination with luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. Casodex Combination study group. *Urology* 1996;47:54-60.
28. Fluker MR. Gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7:350-6.
 29. Garnick MB, Campion M, Kuca B, Tomera K. PSA kinetics: rates of decline are significantly more rapid following therapy with the GnRh antagonist Abarelix-Depot, compared to superagonists Lupron® and Zoladex® in prostate cancer patients. *J Urol*. 1999;161(suppl):98. Abstract 367.
 30. Gonzalez-Barcena D, Cardenas-Cornejo I, Vadillo-Buenfil M, Comaru-Schally AM, Cortez-Morales A, Schally AV, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix as primary single therapy in patients with advanced prostatic cancer and paraplegia due to metastatic invasion of spinal cord. *Urology* 1995;45:275-81.
 31. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91:455-61.
 32. Migliari R, Balzano S, Scarpa RM. Short-term effects of flutamide administration on hypothalamic-pituitary-testicular axis in men. *J urol*. 1988;139:637-9.
 33. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60:64-71.
 34. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2:18-27.
 35. Encyclopedia of cancer: Antiandrogens. <http://www.enotes.com/cancer-encyclopedia> 2006.
 36. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PON-CAP) Study Group. *Eur J cancer* 1993;29A:1088.
 37. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal hot flashes: a hypothesis of the flush mechanism. *Clin Endocrinol*. 1985;22:293-312.
 38. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, Vaughn DJ, Coyne JC. University of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, PA. The influence of fatigue and hot flashes on the quality of life in prostate cancer patients. 2001 ASCO Meeting, 12-15 May, San Francisco, USA, p.1594.
 39. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Doubleblind cross-over trial. *Lancet* 1983;2:1336-7.
 40. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:147-54.
 41. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-9.
 42. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12.
 43. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-8.
 44. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:2208-15.
 45. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.
 46. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004;63:742-5.
 47. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-8.
 48. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006;20:3979-83.